



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo de revisão

Adalimumabe no tratamento da artrite reumatoide: uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados

Marina Amaral de Ávila Machado^{a,*}, Alessandra Almeida Maciel^a,
Lívia Lovato Pires de Lemos^b, Juliana Oliveira Costa^a, Adriana Maria Kakehasi^c,
Eli Iola Gurgel Andrade^d, Mariangela Leal Cherchiglia^e, Francisco de Assis Acurcio^f

^aPrograma de Pós-graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

^bPrograma de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

^cDepartamento do Aparelho Locomotor, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

^dPrograma de Pós-graduação em Demografia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

^ePrograma de Pós-graduação em Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^fPrograma de Pós-graduação em Ciência Animal, Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 6 de setembro de 2012

Aprovado em 23 de abril de 2013

Palavras-chave:

Artrite reumatoide

Adalimumabe

Fator de necrose tumoral

Revisão sistemática

Metanálise

RESUMO

Desde a descoberta do papel do fator de necrose tumoral no processo fisiopatológico da artrite reumatoide, cinco medicamentos bloqueadores dessa citocina têm sido empregados como opção terapêutica. Para avaliar a eficácia e a segurança do adalimumabe no tratamento da artrite reumatoide foi conduzida uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos controlados e randomizados. Foi realizada busca de estudos relevantes nas bases de dados Medline (via PubMed) e LILACS em junho de 2011. A seleção dos estudos, coleta e análise de dados foram realizadas de forma pareada e independente por dois revisores e por um terceiro revisor em casos de discordância. A metanálise foi conduzida no software Review Manager® 5.1 usando o modelo de efeitos aleatórios. Onze artigos referentes ao adalimumabe foram incluídos e contemplaram nove estudos com 3461 pacientes. Dez estudos mostraram baixo risco de viés quanto ao cegamento dos participantes e pessoal e cegamento de avaliação de resultados. Os pacientes que receberam tratamento da associação de adalimumabe e metotrexato apresentam melhores resultados de eficácia e menor progressão radiográfica quando comparados ao grupo placebo + metotrexato em 24 a 104 semanas. Os pacientes que utilizaram adalimumabe em monoterapia apresentaram melhores resultados de eficácia em relação ao placebo em 24 e 26 semanas. Os resultados das metanálises de eventos adversos não foram estatisticamente significantes, exceto para reações no local de aplicação, na qual favoreceu o grupo controle. A eficácia do adalimumabe foi demonstrada em monoterapia e associado a algum MMCD, porém as evidências para o uso combinado são mais robustas.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Estudo desenvolvido no Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais e no Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: avila110@yahoo.com.br (M.A.A. Machado).

0482-5004/\$ - see front matter. © 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Adalimumab in rheumatoid arthritis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

ABSTRACT

Keywords:

Rheumatoid arthritis
Adalimumab
Tumor necrosis factor
Systematic review
Meta-analysis

Since the discovery of the role of tumor necrosis factor in the physiopathological process of rheumatoid arthritis, five drugs that block this cytokine have been used as therapeutic options. To evaluate the efficacy and safety of adalimumab in the treatment of rheumatoid arthritis we performed a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. A search of relevant studies in Medline (through PubMed) and LILACS in June 2011 was carried out. Study selection, data collection and analysis were performed in pairs and independently by two reviewers and by a third reviewer in cases of disagreement. The meta-analysis was performed using the software Review Manager® 5.1 using the random effects model. Eleven articles related to adalimumab were included and considered nine studies with 3461 patients. Ten studies showed low risk of bias regarding the blinding of participants and personnel and blinding of outcome assessment. Patients who received the combination treatment of adalimumab and methotrexate showed better efficacy results and lower radiographic progression when compared to placebo + methotrexate in 24-104 weeks. Patients who received adalimumab as monotherapy showed better efficacy outcomes when compared to placebo in 24 and 26 weeks. The results of the meta-analyses of adverse events were not statistically significant, except for reactions at the injection site, which favored the control group. Adalimumab efficacy was demonstrated in monotherapy and when associated to a DMARD, but the evidence for combined use is more robust.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A medicina baseada em evidências é o uso consciencioso, explícito e judicioso das melhores evidências para a tomada de decisão no cuidado de pacientes. A prática da medicina baseada em evidências integra a experiência individual do médico com a melhor evidência disponível por meio de pesquisas sistemáticas.¹ As revisões sistemáticas são consideradas o nível I de evidências e têm métodos rigorosos que diminuem a ocorrência de vieses quando comparadas às revisões narrativas.² Os benefícios do anticorpo monoclonal adalimumabe no controle da artrite reumatoide (AR) são amplamente demonstrados na literatura e, no Brasil, esse é o segundo medicamento mais utilizado para essa doença da classe dos agentes biológicos.³⁻⁵ O custo anual desse tratamento é elevado e foi estimado no Brasil em R\$ 71.117,00 e com uma razão de custo-efetividade incremental por AVAQ (anos de vida ajustados por qualidade) em relação à terapia com metotrexato (MTX) de R\$ 628.124,00.⁶ Esse alto custo reforça a importância da sistematização de todas as evidências disponíveis para auxiliar a tomada de decisão em saúde.

A AR é uma doença inflamatória sistêmica, crônica e progressiva de etiologia desconhecida, que acomete a membrana sinovial das articulações, podendo levar à destruição óssea e cartilaginosa. Essa desordem autoimune afeta as articulações, geralmente das mãos e dos pés, em ambos os lados de forma igual e simétrica.^{3,7} A prevalência é estimada em 0,5-1,0% da população, sendo mais frequente em mulheres, de acordo com estudos realizados nos Estados Unidos, na Europa e no Brasil.^{8,9}

O cuidado do paciente com AR inclui o uso de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD), anti-inflamatórios não esteroidais e corticoides, além de tratamento não farmacológico, como terapia ocupacional e fisioterapia.¹⁰

Os MMCD biológicos representam um avanço na terapia da AR e têm sido indicados nos casos em que os pacientes não respondem ao tratamento convencional. Os bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF) adalimumabe, etanercepte, infliximabe, certolizumabe e golimumabe estão contemplados nessa classe.^{3,10,11}

Com o intuito de contribuir para a prática da medicina baseada em evidência, foi conduzida uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos controlados e randomizados para avaliar a eficácia e a segurança do adalimumabe no tratamento da AR.

Métodos

Esse estudo é parte integrante de uma revisão sistemática de ensaios clínicos controlados e randomizados sobre a eficácia e segurança dos medicamentos adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe no tratamento da AR.

Critérios de elegibilidade

Foram selecionados ensaios clínicos controlados e randomizados nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram consideradas as comparações do adalimumabe 40 mg uma vez a cada 15 dias em monoterapia ou associado a MMCD vs. grupo controle em pacientes com diagnóstico de AR segundo os critérios revisados do *American College of Rheumatology* (ACR) e doença ativa.¹²

Busca de artigos

A busca de estudos foi realizada nas bases de dados Medline (via Pubmed) e LILACS em junho de 2011 e complementada

por busca manual em referências de revisões sistemáticas e dos estudos encontrados. A estratégia de busca foi composta pelas seguintes palavras: *rheumatoid arthritis*; *monoclonal antibodies*; *D2E7 antibody*; *Humira®*. A busca na Pubmed foi estruturada a partir de termos Mesh (*Medical Subject Headings*) e uma busca sensível foi realizada para ensaios clínicos controlados e randomizados.

Seleção de estudos e coleta de dados

A seleção de estudos foi feita por análise dos títulos e resumos dos estudos selecionados pela busca. Os dados foram coletados utilizando-se um formulário padronizado. Dois revisores independentemente avaliaram e coletaram os dados de cada estudo e as discordâncias foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor. Para cada ensaio foram coletados características do desenho do estudo e da população, duração da doença, uso prévio ou concomitante de MMCD, intervenção e desfechos.

O principal desfecho considerado foi a resposta ACR20 definida pelo ACR. Resposta ACR20 ocorre quando há diminuição em 20% na contagem de articulações com dor e edema e melhora em 3 das 5 variáveis: avaliação global pelo paciente e pelo médico; dor; escala *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) e provas inflamatórias de fase aguda (proteína C-reativa ou velocidade de hemossedimentação).¹³ Os desfechos secundários foram as respostas ACR50 e ACR70, em que há 50% e 70% de melhora nos mesmos parâmetros, além de funcionalidade medida pela escala HAQ, desfechos radiológicos, perda de acompanhamento e segurança. Os autores, quando necessário, foram contactados para fornecer informações adicionais.

Qualidade metodológica e risco de viés

A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés foi realizada de maneira independente por dois revisores com acesso ao nome do autor, da instituição e do jornal que publicou o estudo e as discordâncias foram resolvidas por consenso. Foram adotadas a avaliação da qualidade pela escala de Jadad modificada e a avaliação do risco de viés proposta pela Colaboração Cochrane. Essas ferramentas aspectos metodológicos, como por exemplo, randomização, mascaramento e perda de participantes. A escala de Jadad modificada pontua os ensaios clínicos de 0 a 6 e quanto maior a pontuação melhor a qualidade metodológica.^{14,15}

Metanálise

A metanálise foi realizada no software Review Manager® 5.1. Foi utilizada a diferença da média ponderada para os desfechos contínuos e o risco relativo para dados dicotômicos, ambos considerando intervalo de confiança de 95%.

A presença de heterogeneidade entre os estudos foi considerada uma premissa e por isso foi aplicado o modelo de efeitos aleatórios. Heterogeneidade estatística foi considerada se $P < 0,10$ para o teste Qui-quadrado e estatística $I^2 > 40\%$ e nesses casos os potenciais fatores que influenciaram esse fenômeno foram investigados.¹⁶

Resultados

A busca de estudos para os quatro medicamentos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe) resultou em 3620 artigos do Pubmed e 84 da LILACS, além de nove artigos encontrados pela busca manual. Onze artigos referentes ao adalimumabe foram incluídos e contemplaram nove estudos com 3461 pacientes (fig. 1).

Características dos estudos

Sete estudos avaliaram grupos de pacientes em uso de adalimumabe (ADA) 40 mg a cada duas semanas associado a algum MMCD vs. MMCD em monoterapia (mais placebo): em seis estudos os pacientes usaram MTX, e no estudo STAR os indivíduos receberam algum MMCD dentre MTX, cloroquina, hidroxicloroquina, leflunomida, ouro parenteral, ouro oral, sulfasalazina ou qualquer combinação destes.¹⁷ A maioria dos pacientes (82,1% grupo ADA + MMCD e 84,9% grupo placebo + MMCD) usou um ou mais MMCD durante o estudo e o MTX foi o mais comum (56,0% grupo ADA + MMCD e 62,6% grupo placebo + MMCD). Dois ensaios foram conduzidos com grupos em uso de ADA 40 mg a cada duas semanas em monoterapia comparado ao placebo.

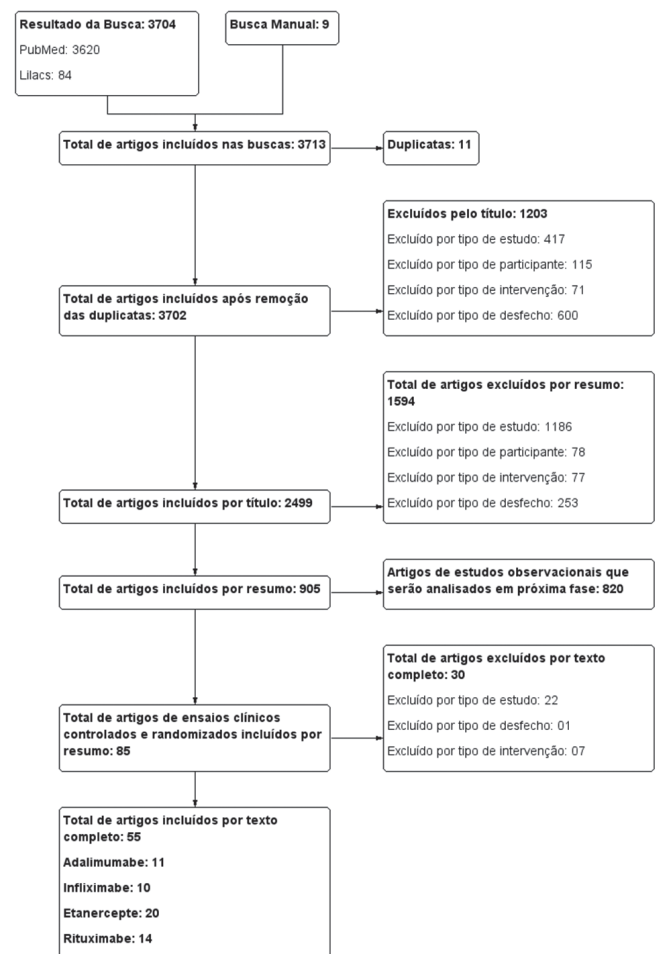


Figura 1 – Diagrama do processo de seleção para a inclusão de ensaios clínicos controlados e randomizados na revisão sistemática.

Apenas o estudo PREMIER incluiu braços de comparação entre monoterapia de ADA vs. monoterapia de MTX.¹⁸

Em todos os estudos, os pacientes apresentaram AR ativa. O estudo GUEPARD definiu doença ativa por DAS 28 (Disease Activity Score) $\geq 5,1$.¹⁹ Os outros estudos definiram pela contagem de articulações comprometidas, variando de 9-12 articulações dolorosas e 6-10 articulações edemaciadas. Além disso, os estudos PREMIER e DE019 incluíram pacientes com fator reumatóide positivo ou pelo menos uma articulação com erosão.^{18,20-22}

Os estudos GUEPARD e PREMIER avaliaram pacientes virgens de tratamento com MTX.¹⁸⁻²⁰ O estudo STAR incluiu pacientes virgens de tratamento ou que já haviam falhado a MTX, enquanto os outros mostraram dados de indivíduos com uso prévio ou falha terapêutica com MMCD.¹⁷ Os estudos GUEPARD e PREMIER consideraram pacientes com curta duração da doença, média variando de 4-8 meses dentre os grupos randomizados, enquanto que no restante a média variou de 7-11 anos.¹⁸⁻²⁰ O número de articulações edemaciadas e dolorosas na linha de base foi semelhante dentre os ensaios, com exceção do estudo GUEPARD, que apresentou valores mais baixos para essas medidas (tabela 1).¹⁹

Nenhum autor declarou isenção de conflitos de interesse. O estudo GUEPARD foi financiado pela Sociedade Francesa de Reumatologia e o tratamento com adalimumabe foi fornecido pelo laboratório Abbott.¹⁹ Chen et al. não relataram fonte de financiamento e todos os outros estudos declararam apoio da indústria farmacêutica Abbott.²³

Qualidade metodológica e risco de viés

O estudo GUEPARD apresentou valor na escala de Jadad modificada igual a 3 (baixa qualidade) por não ser duplo-cego, dois (11,1%) apresentaram valor igual a 4 (qualidade apropriada), enquanto cinco estudos (55,6%) mostraram valor 5 e um estudo, van de Putte et al. valor 6, indicando alta qualidade.^{19,24} A média da pontuação foi de 4,66 (tabela 2).

Apenas no estudo de van de Putte et al. os métodos para a randomização e para o sigilo de alocação das intervenções após a aleatorização foram narrados, apesar de todos os estudos terem sido descritos como randomizados.²⁴ Dessa forma, como esses métodos foram considerados adequados, apenas aquele estudo apresentou baixo de risco de viés no sigilo de alocação (viés de seleção) e na geração aleatória da sequência de alocação (viés de seleção). O sigilo de alocação é um aspecto importante no delineamento de um estudo, pois quando esse procedimento é realizado adequadamente é possível evitar viés de seleção na atribuição de intervenção, ao proteger a sequência de alocação até que as intervenções sejam alocadas (tabela 2).¹⁵

O estudo de van de Putte et al. apresentou alto risco de viés em relação ao relato de desfechos incompletos, pois a perda de acompanhamento foi substancialmente diferente entre os grupos (56,4% no grupo placebo e 28,3% no grupo ADA).²⁴ O estudo GUEPARD, por não ser duplo-cego, apresentou alto risco de viés nos critérios de cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho) e cegamento de avaliação de resultados (viés de detecção).¹⁹ Os outros estudos mostraram baixo risco de viés nesses dois itens (tabela 2).

O nível de concordância inter-examinador demonstrou concordância quase perfeita ($\kappa = 0,831$, $DP = 0,675$) na avaliação da qualidade metodológica pela escala de Jadad modi-

ficada e substancial ($\kappa = 0,654$, $DP = 0,571$) na análise de risco de viés.²⁵

Eficácia

Adalimumabe 40 mg + MMCD versus placebo + MMCD

Os pacientes que usaram ADA + MMCD apresentaram maior chance de alcançar respostas ACR20, ACR50 e ACR70 em 24 semanas comparados aos pacientes do grupo placebo + MMCD (fig. 2). O risco relativo (RR) com intervalo de confiança (IC) de 95% para atingir resposta ACR20 foi de 1,92 (1,50; 2,47) com heterogeneidade alta ($I^2 = 66\%$ e $P = 0,01$). Foi realizada exclusão de estudos para examinar qual ou quais estariam influenciando a heterogeneidade e verificou-se que após retirar o estudo ARMADA²⁶ o RR (IC 95%) passou para 1,73 (1,48; 2,02) com heterogeneidade estatística não importante ($I^2 = 24\%$ e $P = 0,26$) (fig. 2).^{17,19,21,23,27}

Em até 24 semanas, a resposta ACR50 apresentou RR (IC 95%) de 2,91 (2,00; 4,24), com heterogeneidade alta ($I^2 = 59\%$ e $P = 0,03$). A exclusão do estudo de Chen et al.²³ elevou o RR (IC 95%) para 3,23 (2,35; 4,44) e a heterogeneidade estatística pode não ser importante ($I^2 = 41\%$ e $P = 0,15$).^{17,19,21,26,27} Em até 24 semanas, a resposta ACR70 foi de 4,02 (2,77; 5,96), sem heterogeneidade estatística significativa ($I^2 = 3\%$ e $P = 0,40$) (figura 2).^{17,19,21,23,26,27}

As fontes de heterogeneidade para os estudos Chen et al. e ARMADA não estão claras.^{23,26} A exclusão do estudo GUEPARD, o único ensaio não duplo-cego, nas três metanálises não alterou o nível de heterogeneidade e de significância estatística dos resultados.¹⁹

Em 52 semanas de tratamento, os resultados das metanálises não mostraram significância estatística e apresentaram alta heterogeneidade (I^2 de 90-96% e $P \leq 0,001$).^{18,21} Os estudos isolados indicaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de comparação, favorecendo o tratamento ADA + MTX. A magnitude da resposta foi maior no estudo DE019, quando comparado ao PREMIER. Essa diferença, assim como a alta heterogeneidade encontrada nas metanálises, pode ser explicada pelo fato do estudo PREMIER incluir pacientes com doença precoce (até um de ano de diagnóstico) e pacientes virgens de tratamento com MTX, enquanto o estudo DE019 avalia pacientes com média de 11 anos de doença e com falha a tratamento com MMCD.^{18,21} Jamal et al., em uma continuação do estudo DE019, observaram que pacientes com doença precoce (≤ 3 anos) e com doença estabelecida (> 3 anos) mostraram mesmo perfil de resposta, sempre a favor do grupo intervenção.²²

Na análise de 104 semanas, foi incluído somente o estudo PREMIER.¹⁸ O RR (IC 95%) para ACR20 foi de 1,23 (1,08; 1,41), ACR50 de 1,36 (1,15; 1,62) e ACR70 de 1,68 (1,33; 2,12), favorecendo o grupo ADA + MTX.

A comparação de monoterapia ADA vs. MTX foi realizada apenas pelo estudo PREMIER que mostrou que há diferença estatística, favorecendo o grupo MTX, somente para resposta ACR20 em 52 semanas, ainda que com intervalo de confiança limítrofe (RR 0,86 IC 95% 0,74; 0,99). Respostas ACR50 e ACR70 em 52 semanas e respostas ACR20, ACR50 e ACR70 em 104 semanas não foram estatisticamente significantes. Esse também foi o único estudo que comparou a combinação ADA+MTX com ADA em monoterapia e o primeiro grupo

Tabela 1 – Características da linha de base dos estudos incluídos na revisão sistemática

Estudo (tempo de acompanhamento)	Pacientes (n)	Idade (anos) média (DP)	Tempo de duração doença (anos) média (DP)	Pacientes que usaram MMCD prévio n (%)	Articulações edemaciadas média (DP)	Articulações dolorosas média (DP)	Pacientes em uso de esteróides n (%)	Pacientes em uso de AINES n (%)	HAQ média (DP)
STAR (Furst et al., 2003) - 24 semanas ¹⁷	636								
ADA 40 mg a cada 2 semanas + MMCD	318	55,0(12,8)	9,3(8,8)	292(91,8)	20,9(11,0)	27,3(13,0)	162(50,9)	198(62,3)	1,37(0,62)
MMCD	318	55,8(12,4)	11,5(9,7)	295(92,8)	21,3(11,2)	27,6(13,8)	173(54,4)	203(63,8)	1,43(0,60)
ARMADA (Weinblatt et al., 2003) - 24 semanas ²⁶	271								
ADA 40 mg a cada 2 semanas + MTX	67	57,2(11,4)	12,2(11,1)	SI	17,3(8,6)	28,0(12,7)	SI	SI	1,55(0,61)
MTX	62	56,9(10,8)	11,1(8,0)	SI	16,9(9,5)	28,7(15,2)	36(58,1)	SI	1,64(0,63)
DEF019 (Keystone et al., 2004) - 52 semanas ²¹	619								
ADA 40 mg a cada 2 semanas + MTX	207	56,1(13,5)	11(9,2)	SI	19,3(9,8)	27,3(12,7)	SI	SI	1,45(0,63)
MTX	200	56,1(12,0)	10,9(8,8)	SI	19,0(9,5)	28,1(13,8)	99(49,5)	SI	1,48(0,59)
DEF019 (Jamaal et al., 2009) - 52 semanas ²²	407								
ADA 40 mg a cada 2 semanas + MTX ≤ 3anos	41	49,7	1,8	SI	22,1	29,5	23(56,1)	SI	1,5
MTX ≤ 3anos	37	52,6	1,9	SI	19,2	30,1	13(35,1)	SI	1,5
ADA 40 mg a cada 2 semanas + MTX > 3anos	166	57	13,3	SI	18,7	26,9	74(44,6)	SI	1,4
MTX > 3anos	163	56,3	12,9	SI	19,1	28	58(35,6)	SI	1,5
Kim et al. (2007) - 24 semanas ²⁷	128								
ADA 40 mg a cada 2 semanas + MTX	65	48,5(10,2)	6,8(4,2)	65(100)	12,2(5,6)	19,2(9,2)	SI	SI	1,4(0,6)
MTX	63	49,8(10,5)	6,9(4,5)	63(100)	12,8(5,8)	20,3(8,6)	SI	SI	1,3(0,6)
PREMIER (Breedveld et al., 2006) - 104 semanas ¹⁸	799								
ADA 40 mg a cada 2 semanas + MTX	268	51,9(14,0)	0,7(0,8)	87(32,5)	21,1 (11,2)	30,7 (14,2)	96(35,8)	SI	1,5(0,6)
ADA 40 mg a cada 2 semanas	274	52,1(13,5)	0,7(0,8)	91(33,2)	21,8 (10,5)	31,8 (13,6)	100(36,5)	SI	1,6(0,6)
MTX	257	52,0(13,1)	0,8(0,9)	81(31,5)	22,1 (11,7)	32,3 (14,3)	91(35,4)	SI	1,5(0,6)

(continua na próxima página)

Tabela 1 – Características da linha de base dos estudos incluídos na revisão sistemática (continuação)

Estudo (tempo de acompanhamento)	Pacientes (n)	Idade (anos) média (DP)	Tempo de duração doença (anos) média (DP)	Pacientes que usaram MMCD prévio n (%)	Articulações edemaciadas média (DP)	Articulações dolorosas média (DP)	Pacientes em uso de esteróides n (%)	Pacientes em uso de AINES n (%)	HAQ média (DP)
PREMIER (Kimmel et al., 2008) - 104 semanas ²⁰	268	51,9(14,0)	0,7(0,8)	87(32,5)	21,1 (11,2)	30,7 (14,2)	96(35,8)	SI	1,6(0,6)
ADA 40 mg a cada 2 semanas + MTX									
MTX	257	52,0(13,1)	0,8(0,9)	81(31,5)	22,1 (11,7)	32,3 (14,3)	91(35,4)	SI	1,5(0,6)
Chen et al. (2009) - 12 semanas ²⁵	47								
ADA 40 mg a cada 2 semanas + MTX	35	53,0(29,0-75,0) [#]	6,2(0,3-19,1) [#]	35(100)	21,9	32,5	SI	SI	1,7(1,5-1,9) [#]
MTX	12	53(35,0-73,0) [#]	8,3(1,3-15,6) [#]	12(100)	24,1	37,2	SI	SI	1,8(1,5-2,1) [#]
GUEPARD (Soubrier et al., 2009) - 52 semanas ¹⁹	65								
ADA 40 mg a cada 2 semanas + MTX	33	46,3(16,3)	0,4(0,2-0,5) [±]	SI	9,5	13,8	SI	10(30,3)	1,69(0,59)
MTX	32	49,3(15,2)	0,4(0,3-0,4) [±]	SI	10,8	14,1	SI	10(31,3)	1,41(0,74)
Van de Putte et al. (2004) - 26 semanas ²⁴	544								
ADA 40 mg a cada 2 semanas	113	52,7(13,3)	10,6(6,9)	SI	20,5(10,6)	33,7(15,9)	77(68,1)	93(82,3)	1,83(0,59)
Placebo	110	53,5(13,2)	11,6(9,3)	SI	19,8(9,3)	35,5(14,2)	74(67,3)	92(83,6)	1,88(0,64)
CHANGE (Miyasaka et al., 2008) - 24 semanas ²⁸	352								
ADA 40 mg a cada 2 semanas	91	56,9(10,3)	9,9(7,9)	91(100)	19,1(7,3)	24,4(10,7)	SI	SI	1,64(0,70)
Placebo	87	53,4(12,8)	8,4(8,2)	87(100)	19,3(7,0)	23,7(8,8)	SI	SI	1,39(0,75)

ADA, adalimumabe; AINE, anti-inflamatórios não esteroidais; DP, desvio padrão; HAQ, Health Assessment Questionnaire; MMCD, medicamentos modificadores do curso da doença; MTX, metotrexato; SI, sem informação.

[±] mediana (intervalo interquartil).

[#] mediana (amplitude)

Tabela 2 – Risco de viés proposta pela Colaboração Cochrane⁴¹ e pontuação da escala Jadad10 modificado de qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática

Estudo	Geração aleatória da sequência de alocação (viés de seleção)	Sigilo da alocação (viés de seleção)	Cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho)	Cegamento de avaliação de resultados (viés de detecção)	Dados de desfechos incompletos	Relato seletivo dos desfechos	Jadad modificado
Van de Putte et al., 2004 ²⁴	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco	Incerto	6
PREMIER (Breedveld 2006; Kimel 2008) ^{18,20}	Incerto	Incerto	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	5
DE019 (Keystone et al., 2004; Jamal et al., 2009) ^{21,22}	Incerto	Incerto	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	5
Kim et al., 2007 ²⁷	Incerto	Incerto	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	5
ARMADA (Weinblatt et al., 2003) ¹⁶	Incerto	Incerto	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	5
CHANGE (Miyasaka et al., 2008) ²⁸	Incerto	Incerto	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	5
Chen et al., 2009 ²³	Incerto	Incerto	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	4
STAR (Furst et al., 2003) ¹⁷	Incerto	Incerto	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto	4
GUEPARD (Soubrier et al., 2009) ¹⁹	Incerto	Incerto	Alto risco	Alto risco	Baixo risco	Baixo risco	3

apresentou melhores respostas ACR20, ACR50 e ACR70 em 52 e 104 semanas.¹⁸

Os pacientes da terapia combinada (ADA+MMCD) mostraram maior redução na escala HAQ. A diferença de média entre os grupos em 24 semanas foi de -0,32 (-0,40; -0,24) e em 52 semanas de -0,32 (-0,39; -0,24).^{18,19,21,26,27} Não foi encontrada heterogeneidade significativa ($I^2 = 0\%$ e $P = 0,99$ e $0,60$ para 24 e 52 semanas, respectivamente) (tabela 3). Apenas o estudo PREMIER relatou desfecho de HAQ em 104 semanas e a diferença de média (IC 95%) foi de -0,10 com IC 95% não significativa (-0,21; 0,01).¹⁸

A comparação ADA vs. MTX foi realizada apenas pelo PREMIER que mostrou diferença na escala HAQ igual a zero entre os grupos, em 52 e 104 semanas. Esse também foi o único estudo que comparou a combinação ADA + MTX com ADA em monoterapia. Em 52 semanas, o primeiro grupo apresentou maior redução na escala HAQ (diferença de média de -0,30 IC 95% -0,41; -0,19), por outro lado esse resultado não se manteve em 104 semanas (diferença de média de -0,10 IC 95% -0,22; 0,02).¹⁸

Jamal et al. mostraram que a diferença entre ADA+MTX e placebo+MTX em relação a escala HAQ foi maior no grupo de pacientes com até três anos de doença comparado com pacientes com AR estabelecida, mas não significativa ($P > 0,05$).²²

Kimel et al. usou os dados do estudo PREMIER e relataram que os pacientes com AR tratados com ADA+MTX e com monoterapia com MTX apresentaram menores pontuações no componente físico resumido do SF-36 comparados com a população referência dos Estados Unidos em 12 semanas. Em 104 semanas de tratamento, houve diferença apenas para o grupo MTX.²⁰

Não foi possível realizar a metanálise para os desfechos radiológicos, pois os artigos não indicavam desvio padrão ou

outra medida de variabilidade que permitissem a combinação de dados. Keystone et al. mostraram que em 52 semanas os pacientes que receberam ADA + MTX apresentaram melhor progressão radiográfica medida pelo índice de Sharp modificado comparado com o grupo placebo + MTX (aumento de 0,8 vs. 2,7, $P \leq 0,001$). Melhoras também foram verificadas nos escores para erosão (aumento de 0,4 vs. 1,6, $P \leq 0,001$) e estreitamento do espaço articular (aumento de 0,1 vs. 1,0, $P \leq 0,01$).²¹

No estudo PREMIER, em 26 semanas, o aumento do índice de Sharp modificado foi de 0,8, 2,1 e 3,5 para os pacientes da terapia combinada, ADA e MTX, respectivamente ($P < 0,05$ para todas as comparações). Com 52 e 104 semanas de tratamento, esses valores foram 1,3 e 1,9 (ADA + MTX), 3,0 e 5,5 (ADA) e 5,7 e 10,4 (MTX, $P < 0,05$ para todas as comparações).¹⁸

A metanálise mostrou um risco maior de perda de acompanhamento por falta de eficácia para o grupo placebo + MMCD em até 104 semanas (RR 0,31; IC 95% 0,21; 0,45) sem heterogeneidade estatística, $I^2 = 0\%$ e $P = 0,80$.^{17,18,21,27} A perda de acompanhamento por reações adversas apresentou RR de 1,55 (IC 95% 1,08; 2,21) em até 104 semanas, favorecendo o grupo placebo + MMCD e sem heterogeneidade estatística, $I^2 = 0\%$ e $P = 0,61$ (tabela 3).^{17,18,21,23,26,27}

O estudo PREMIER mostrou que não houve diferença no risco de perda de acompanhamento por falta de eficácia e por reações adversas entre os grupos ADA e MTX. Por outro lado, quando se compara o grupo ADA + MTX com ADA monoterapia, observa-se RR (IC 95%) de 3,91 (2,18; 7,02) para perda de acompanhamento por falta de eficácia, favorecendo a combinação.¹⁸

Adalimumabe 40 mg vs. placebo

Os resultados dessa comparação são mostrados para o período de 24/26 semanas. A combinação dos estudos resultou

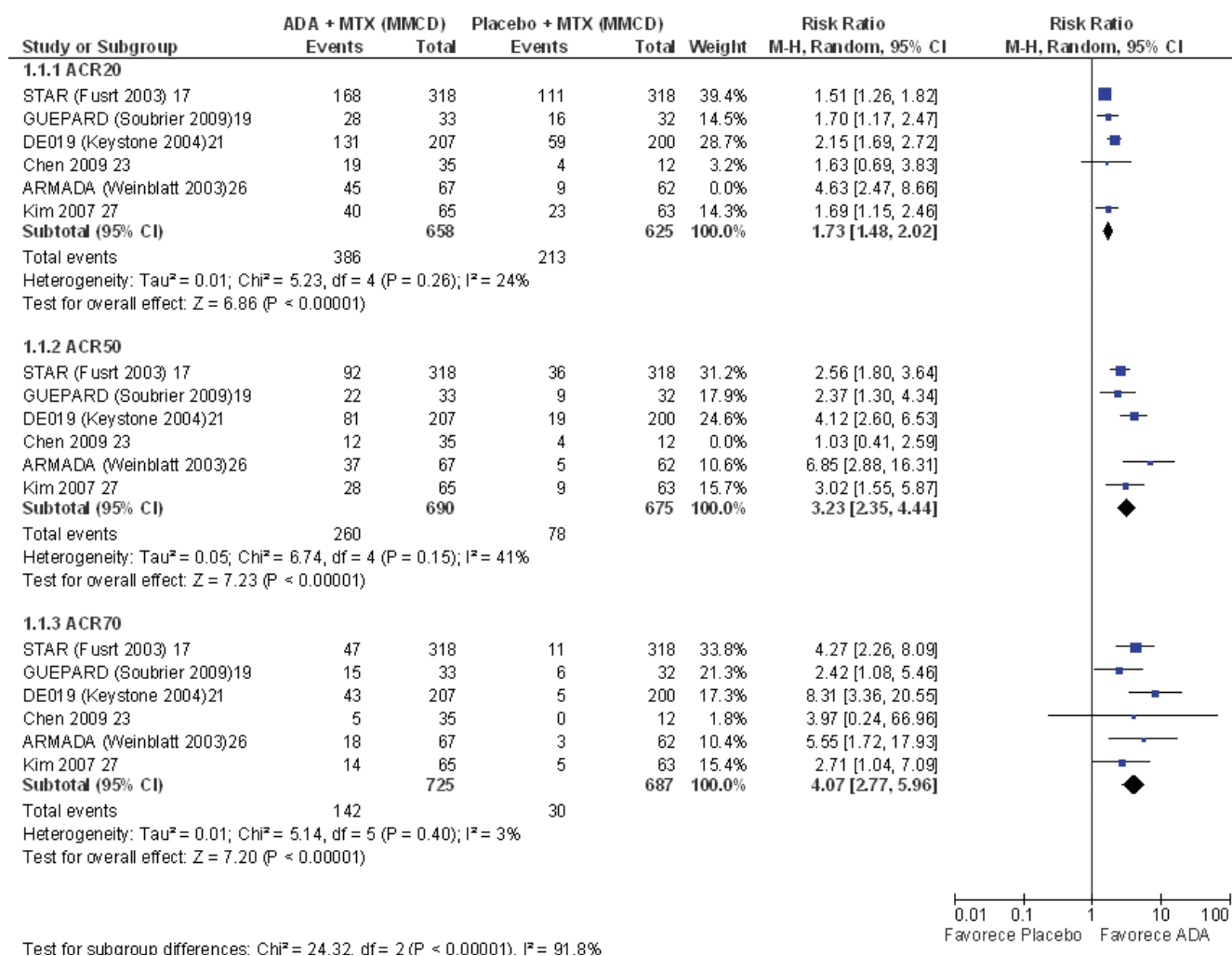


Figura 2 – Metanálise de respostas ACR20, ACR50 e ACR70 em até 24 semanas. Adalimumabe 40 mg a cada duas semanas + MMCD vs. placebo + MMCD.

MMCD, medicamentos modificadores do curso da doença; MTX, metotrexato; ADA, adalimumabe

Estatística I² >40% indica heterogeneidade estatísticas entre os estudos. Valor P < 0,10 do teste Qui-quadrado indica heterogeneidade.

em RR (IC 95%) de 2,67 (1,89; 3,77), 3,19 (1,81; 5,62) e 7,90 (2,42; 25,80) para respostas ACR20, ACR50 e ACR70, respectivamente, favorecendo o grupo ADA. Não foi encontrada heterogeneidade estatística (I² = 0% e P = 0,45, 0,46 e 0,73 para ACR20, ACR50 e ACR70, respectivamente) (tabela 3).^{24,28}

A diferença da média (IC 95%) na escala HAQ entre os grupos ADA e placebo foi de -0,31 (-0,42; -0,19), I² = 0% e P = 0,93, favorecendo o grupo ADA. O RR (IC 95%) para perda de acompanhamento por eventos adversos foi de 3,34 (1,27; 8,80), favorecendo o placebo e sem heterogeneidade significativa (I² = 0% e P = 0,55, tabela 3).^{24,28}

Segurança

Adalimumabe 40 mg + MMCD vs. placebo + MMCD

Os resultados das metanálises de eventos adversos mostraram-se sem significância estatística, exceto em relação à reação no local de aplicação em até 52 semanas, que favoreceu o grupo placebo + MMCD, porém com intervalo de

confiança limítrofe (RR 1,32 IC95% 1,02; 1,71).^{17,21,23,26} Todas metanálises apresentaram baixa heterogeneidade estatística (tabela 3).

Adalimumabe 40 mg vs. placebo

Apenas reação no local de aplicação mostrou resultado estatisticamente significativo com RR (IC 95%) de 12,45 (3,92; 39,52), em 24/26 semanas, sem heterogeneidade estatística (I² = 0% e P = 0,86). O RR (IC 95%) para reações adversas graves foi 1,24 (0,49; 3,13), com heterogeneidade substancial (I² = 68% e P = 0,08, tabela 3).^{24,28}

van de Putte et al. em 26 semanas, relataram que mais pacientes que usaram ADA em relação ao grupo placebo relataram cefaleia (18,6% vs. 10,9%), erupção cutânea (20,4% vs. 5,5%) e prurido (11,5% vs. 0,9%, P < 0,05 para todas comparações). Infecções graves ocorreram em frequências semelhantes entre os grupos (2,3% ADA vs. 0,0% placebo).²⁴

No estudo CHANGE, em 24 semanas, as frequências de infecções (45,1% vs. 36,8%) e infecções graves (6,6% vs. 1,1%)

Tabela 3 – Resultados das metanálises para HAQ, eventos adversos e perda de acompanhamento para as comparações ADA 40 mg a cada duas semanas + MMCD vs. placebo + MMCD e ADA 40 mg a cada duas semanas vs. placebo

Desfecho	Período (semanas)	Estudos	Participantes	Medida de efeito (IC 95%)*	I ² (%) ^a	Valor P ^b
ADA 40 mg + MMCD vs. placebo + MMCD						
HAQ	Até 24	4 ^{19,21,26,27}	729	-0,32 (-0,40; -0,24)	0	0,99
HAQ	52	2 ^{18,21}	932	-0,32 (-0,39; -0,24)	0	0,60
Perda por falta de eficácia	Até 104	4 ^{17,18,21,27}	1696	0,31 (0,21; 0,45)	0	0,80
Perda por reação adversa	Até 104	6 ^{17,18,21,23,26,27}	1872	1,55 (1,08; 2,21)	0	0,61
Reações adversas	Até 104	5 ^{17,18,21,23,27}	1955	1,03 (1,00; 1,05)	0	0,67
Reações adversas graves	Até 24	3 ^{17,23,27}	811	0,84 (0,58; 1,20)	0	0,54
Infecções	Até 24	3 ^{17,23,27}	1171	1,07 (0,93; 1,24)	0	0,59
Infecções graves	Até 104	6 ^{17,18,21,23,26,27}	2014	1,73 (0,72; 4,14)	27	0,23
Reação no local de aplicação	Até 52	4 ^{17,21,23,26}	1219	1,32 (1,02; 1,71)	2	0,38
Tuberculose	Até 104	5 ^{17,18,21,23,27}	1743	2,25 (0,46; 11,02)	0	0,96
Câncer	Até 104	6 ^{17,18,21,23,26,27}	2226	1,02 (0,30; 3,47)	0	0,53
Morte	Até 104	5 ^{17,18,21,23,27}	1743	2,38 (0,52; 10,84)	0	0,88
ADA 40 mg vs. placebo						
ACR20	24/26	2 ^{24,28}	401	2,67 (1,89; 3,77)	0	0,45
HAQ	24/26	2 ^{24,28}	401	-0,31 (-0,42; -0,19)	0	0,93
Perda por reação adversa	24/26	2 ^{24,28}	401	3,34 (1,27; 8,80)	0	0,55
Reações adversas graves	24/26	2 ^{24,28}	401	1,24 (0,49; 3,13)	68	0,08
Reação no local de aplicação	24/26	2 ^{24,28}	401	12,45 (3,92; 39,52)	0	0,68

ACR, American College of Rheumatology; ADA, adalimumabe; MMCD, medicamentos modificadores do curso da doença; HAQ, Health Assessment Questionnaire.

* Dados em risco relativo para desfechos dicotômicos e diferença de médias para desfechos contínuos com intervalo de confiança de 95%.

^a Estatística I² >40% indica heterogeneidade estatísticas entre os estudos.

^b Valor P <0,10 do teste Qui-quadrado indica heterogeneidade estatísticas entre os estudos. Números sobrescritos indicam os estudos usados nas metanálises.

não mostraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ADA e placebo.²⁸

Discussão

Os resultados da revisão sistemática e das metanálises demonstraram que os pacientes que receberam tratamento de ADA 40 mg a cada duas semanas associado ao MTX apresentaram melhores resultados de eficácia e menor progressão radiográfica quando comparados pacientes do grupo placebo + MTX. O risco de ocorrer perda de acompanhamento por falta de eficácia foi maior no grupo placebo + MTX, enquanto a perda por reação adversa foi maior no grupo ADA+MTX. Entretanto, esses resultados são mais robustos para acompanhamento por 24 semanas, uma vez que somente dois estudos avaliaram os pacientes por 52 semanas e um, por 104.

Não foi verificada diferença estatisticamente significativa quanto à eficácia e perda de acompanhamento por falta de eficácia entre os grupos em monoterapia com ADA 40 mg a cada duas semanas e monoterapia com MTX, enquanto que para progressão radiográfica o grupo que utilizou ADA apresentou melhor resultado. A combinação de ADA 40 mg a cada duas semanas e MTX quando comparada ao ADA 40 mg a cada duas semanas em monoterapia apresentou me-

lhores desfechos na resposta ACR e progressão radiográfica, enquanto que na escala HAQ o resultado foi estatisticamente significativo apenas em 52 semanas e também favorável a combinação. O risco de perda de acompanhamento por falta de eficácia foi maior para a monoterapia. Essas comparações foram avaliadas somente por um ensaio.¹⁸

Os pacientes que utilizaram ADA 40 mg a cada duas semanas em monoterapia apresentaram melhores desfechos de eficácia em relação ao placebo em 24/26 semanas e a perda por reações adversas favoreceu o grupo placebo.

As metanálises de eventos adversos não mostraram resultados estatisticamente significantes nas comparações “ADA 40 mg a cada duas semanas + MTX vs. placebo + MTX” e “ADA 40 mg a cada duas semanas vs. placebo”, com exceção das reações no local de aplicação, que é esperado que seja maior no grupo que utilizou o agente anti-TNF. Ressalta-se que o RR na comparação “ADA 40 mg a cada duas semanas + MTX vs. placebo + MTX” apresentou intervalo de confiança limítrofe para esse evento.

Uma característica inerente de estudos clínicos é que eles são conduzidos com uma população criteriosamente selecionada e que, portanto, não representa a população real. Além disso, a maioria dos estudos incluídos foi realizada por curto período de tempo (apenas um estudo de dois anos). Dessa forma, os resultados de ensaios clínicos possuem baixa validade

externa e devem ser extrapolados para a prática clínica com ressalvas, sobretudo os desfechos de segurança, pois eventos adversos raros muitas vezes são notificados em estudos pós-comercialização.

Portanto, é importante considerar resultados de eventos adversos provenientes de estudos com maior tempo de acompanhamento. Uma extensão *open label* de cinco anos de duração do estudo PREMIER mostrou que a taxa de infecções sérias foi de 3,3 eventos por 100 pacientes-ano e que ocorreram dois casos de tuberculose (0,1/100 pacientes-ano), um caso de linfoma (< 0,1/100 pacientes-ano) e um de câncer de pele não melanoma (< 0,1/100 pacientes-ano), além de outros 11 relatos de tumores malignos.²⁹ A fase *open label* do estudo DE019, também de cinco anos, relatou taxa de infecções graves de 4,4 por 100 pacientes-ano e dois casos de tuberculose. A taxa de câncer de pele não melanoma foi de 1,1/100 pacientes-ano e de outros cânceres, de 1,5/100 pacientes/ano.³⁰ No início da etapa *open label* dos dois estudos todos os pacientes passaram a utilizar ADA 40 mg uma vez a cada 15 dias.

Uma metanálise de coortes indicou que os pacientes com AR que utilizaram antagonistas TNF apresentaram aumento de 40% no risco de ocorrência de infecções graves comparados com pacientes que usaram MMCD (RR 1,37, IC 95% 1,18; 1,60).³¹

Nos ensaios clínicos com bloqueadores de TNF, é comum a realização de triagem para infecção latente de tuberculose e tratamento profilático nos casos positivos. Isso também é recomendado pelas diretrizes de tratamento e ocorre na prática clínica.¹¹ Apesar disso, verificam-se casos de tuberculose relacionados ao uso desses medicamentos. O registro espanhol de eventos adversos da terapia de biológicos em doenças reumáticas relatou que a incidência de tuberculose antes de 2002 foi de 472 por 100.000 pacientes-ano e que, de 2002 a janeiro de 2006, quando as recomendações para triagem e tratamento profilático de pacientes com tuberculose latente começaram a ser divulgadas, essa incidência reduziu para 172 casos por 100.000 pacientes/ano.³² A Sociedade Britânica de Reumatologia divulgou em 2008 que o risco de tuberculose em pacientes em uso de adalimumabe foi de 217/100.000 pessoas-ano, enquanto que a incidência anual média da população do Reino Unido foi de 13,2 eventos/100.000 pessoas-ano. Quase metade dos casos foi diagnosticada após o término do tratamento, indicando que a vigilância para ocorrência de tuberculose deve continuar mesmo após a interrupção da terapia.³³

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos e coortes mostra que a associação de adalimumabe (ou outro biológico, como etanercepte, infliximabe e rituximabe) com MTX alcança melhores respostas clínicas que a monoterapia com o biológico.³⁴ Os ensaios clínicos que mostraram benefício da monoterapia do ADA compararam o biológico com placebo e o no PREMIER, de forma geral, não foi verificada diferença entre os grupo ADA e MTX.^{18,24,28} O estudo GUEPARD mostrou que embora a combinação de ADA + MTX forneça respostas mais rápidas, não apresenta melhores resultados de eficácia e índices radiológicos após um ano quando comparada com pacientes que iniciaram o tratamento com monoterapia com MTX, o que não justificaria iniciar o tratamento da AR com o biológico.¹⁹

Comparações com outras revisões sistemáticas

Outras revisões sistemáticas corroboram com os resultados apresentados, mostrando maior eficácia do ADA em relação ao controle em curto e longo prazo. Entretanto é preciso cautela na interpretação dos resultados de longo prazo, pois estudos com mais de 52 semanas são escassos e, geralmente, as metanálises apresentam alta heterogeneidade.^{4,35-37}

Wiens et al. mostraram que o resultado da metanálise para respostas ACR em 52 semanas é estatisticamente significativo e favorável ao grupo que usou ADA, o que difere do resultado encontrado na presente revisão.³⁸ Essa diferença na direção dos resultados pode estar relacionada ao método usado pelos autores, que utilizam os dois braços com ADA do estudo DE019, contabilizando os resultados do grupo placebo duas vezes, além de combinar grupos com posologias distintas do ADA, o que pode ter enviesado o resultado.²¹

Jamal et al. mostraram que não há diferença na resposta ACR quando se compara pacientes com doença precoce e estabelecida.²² Por outro lado, revisões sistemáticas de bloqueadores de TNF verificaram que a resposta ACR foi melhor em pacientes com mais de dois anos de doença e melhores resultados em indivíduos com uso prévio de MTX.^{33,37}

Limitações

O viés de publicação é uma preocupação em qualquer revisão sistemática. É possível que estudos que sugerem benefícios da intervenção de interesse sejam publicados, enquanto que aqueles que apontam resultados em outra direção permaneçam não publicados. Nesta situação, uma revisão sistemática de estudos publicados pode identificar um benefício espúrio de um importante efeito ou falhar em indicar eventos adversos importantes.³⁹

De forma geral, a evidência pode ser considerada forte, pois os estudos incluídos nessa revisão apresentaram boa qualidade metodológica e baixo risco de viés, com exceção do estudo GUEPARD cujo delineamento não foi duplo-cego.¹⁹ Verificou-se que os resultados mantêm-se semelhantes com a exclusão desse estudo.

Implicações para pesquisa e prática clínica

Não foram encontrados estudos que comparam o adalimumabe com outro biológico, evidenciando-se uma lacuna do conhecimento, pois seria relevante para a prática clínica conhecer os perfis de eficácia e segurança comparativos entre os biológicos, dado que em relação ao placebo e ao MTX já estão bem estabelecidos.

Esse estudo mostrou que o adalimumabe na dose de 40 mg a cada duas semanas é eficaz no tratamento da AR e bem tolerado a curto prazo. A eficácia do adalimumabe foi demonstrada em monoterapia e associado a algum MMCD, principalmente ao MTX, porém as evidências para o uso combinado são mais robustas. As evidências científicas disponíveis corroboram as recomendações de tratamento da AR da Sociedade Brasileira de Reumatologia: o uso de agentes biológicos está indicado para os pacientes que persistam com atividade da doença, apesar do tratamento com pelo menos dois esque-

mas de MMCD, dos quais pelo menos um deles é combinação de MMCD. O uso de agentes biológicos deve ser feito associado a algum MMCD, preferencialmente o MTX.³

Conflitos de interesse

A.M.K declara ter recebido *grant educacional* da Abbott. Os outros autores declaram não haver conflitos de interesse.

Apoio financeiro

CNPq.

Errata

O artigo "Adalimumabe no tratamento da artrite reumatoide: uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados" (Rev Bras Reumatol 2013;53(5):419-430) foi equivocadamente classificado como artigo original, mas deve ser considerado um artigo de revisão.

REFERÊNCIAS

- Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;326:756-8.
- Dib RPE. Como praticar a medicina baseada em evidências. *J Vasc Bras*. 2007;6(1):1-4.
- Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(2):135-74.
- Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. 2006;10(42):iii-iv, xi-xiii, 1-229.
- Titton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, Hayata AL, Carvalho HMS, Ranza R, et al. Registro brasileiro de biológicos: processo de implementação e resultados preliminares do BiobadaBrasil. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(2):145-60.
- Venson R, Wiens A, Correr CJ, Otuki MF, Grochocki MC, Pontarolli DRS, et al. Avaliação econômica das anticitocinas adalimumabe, etanercepte e infliximabe no tratamento da artrite reumatoide no Estado do Paraná. *Physis. (RJ)* 2011;21(2):359-76.
- Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1996;44:13-22.
- Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36(3):182-8.
- Marques Neto JF, Gonçalves ET, Barros EFO, Cunha MF, Radominski S, Oliveira SM, et al. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatoide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumatol*. 1993;33(5):169-73.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964-75.
- Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625-39.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315-24.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1995;38(6):727-35.
- Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technol Assess*. 2005;9(21):1-179.
- Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*. 2003;30(12):2563-71.
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):26-37.
- Soubrier M, Puéchal X, Sibilia J, Mariette X, Meyer O, Combe B, et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy versus its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1429-34.
- Kimel M, Cifaldi M, Chen N, Revicki D. Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA. *J Rheumatol*. 2008;35(2):206-15.
- Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(5):1400-11.
- Jamal S, Patra K, Keystone EC. Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(4):413-9.

23. Chen DY, Chou SJ, Hsieh TY, Chen YH, Chen HH, Hsieh CW, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study of human anti-TNF antibody adalimumab in combination with methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis. *J Formos Med Assoc.* 2009;108(4):310-9.
24. van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PL, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(5):508-16.
25. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74.
26. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):35-45.
27. Kim H-Y, Lee S-K, Song YW, Yoo D-H, Koh E-M, Yoo B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *APLAR Journal of Rheumatology.* 2007;10(1):9-16.
28. Miyasaka N; CHANGE Study Investigators. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Mod Rheumatol.* 2008;18(3):252-62.
29. van der Heijde D, Breedveld FC, Kavanaugh A, Keystone EC, Landewé R, Patra K, et al. Disease activity, physical function, and radiographic progression after longterm therapy with adalimumab plus methotrexate: 5-year results of PREMIER. *J Rheumatol.* 2010;37(11):2237-46.
30. Keystone EC, Kavanaugh A, Weinblatt ME, Patra K, Pangan AL. Clinical consequences of delayed addition of adalimumab to methotrexate therapy over 5 years in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38(5):855-62.
31. Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol.* 2010;37(5):928-31.
32. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Descalzo AM; Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum.* 2007;57(5):756-61.
33. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):522-8.
34. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2008;148(2):124-34.
35. Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33(6):1075-81.
36. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Kontinen YT, Nordstro DC, Blom M. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis. *PLoS ONE.* 2012;7(1):e30275.
37. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:52.
38. Wiens A, Correr CJ, Venson R, Otuki MF, Pontarolo R. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2010;30(8):1063-70.
39. Sterne JAC, Egger M, Moher D. Addressing reporting biases. In: Higgins JPT, Green S (eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention.* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.